Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K e e s e r

Untersuchungen über den Einfluß der Salze einiger seltener Erdmetalle auf die Blutgerinnung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

FRIEDRICH URBACH
Zahnarzt

Hamburg 1937

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. O e l k e r s

2. Berichterstatter: Professor Dr. K e e s e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

Die seltenen Erdmetalle, unter denen man eine Reihe von seltenen Elementen versteht, die in einigen Mineralien, besonders in dem Cerit und Monazit zu finden sind, haben bisher in der Medizin wenig Verwendung gefunden. Dies ist darauf zurückzuführen, daß systematische Untersuchungen über die biologischen Wirkungen der seltenen Erden bisher nicht vorliegen.

Die kürzlich von H. Steidle[1] erschienene zusammenfassende Darstellung zeigt, daß die pharmakologische Wirkungsweise der seltenen Erden vorerst nur in großen Umrissen bekannt ist.

Über eine eigentümliche Einwirkung von Neodymchlorid und Thornitrat auf die Blutgerinnung berichtete vor einiger Zeit H. F. Kürten[2].

Hiernach sollen bereits Bruchteile eines Milligramms von Neodym oder Thorium die Blutgerinnung aufhalten. Nach seinen Angaben sollen ferner 5 mg Neodymchlorid oder 8 mg Thornitrat 100 ccm menschl. Blut dauernd ungerinnbar machen. Bei Kaninchen erzielte Kürten durch intravenöse Injektion von 20 bis 40 mg Neodym- oder Thoriumsalz (der Verfasser gibt nicht an, ob pro kg Körpergewicht oder pro Tier) eine Verlängerung der Gerinnungszeit bis auf 40 Minuten. Dieser Optimalwert wurde 1 bis 2 Stunden nach der Injektion der genannten Salze gefunden. Bis zu 7 Stunden nach Injektion bewegten sich dann die Werte für die Blutgerinnung etwa in gleicher Höhe, um dann langsam abzufallen und nach 48 Stunden wieder normal zu werden.

Die Sektion eines Tieres, das 2 Tage nach der Injektion von 60 mg Neodymchlorid in die Ohrvene eingegangen war, ergab starke Magen- und Darmblutungen, ferner Blutungen in die Lungenalveolen. Die Blutgerinnung in der Leiche des Tieres war nur teilweise erfolgt. Das Blut selbst erwies sich als außerordentlich stark hämolytisch.

Kürten beschreibt ferner einen Selbstversuch. Hierbei ließ er sich 30 mg Neodymchlorid, gelöst in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in die Armvene injizieren und konnte dann feststellen, daß seine Gerinnungszeit danach auf 25 Minuten anstieg. Erst nach 24 Stunden wurden wieder normale Werte für die Blutgerinnung erreicht.

Über eine hemmende Wirkung von Neodymacetat und von Praseodymacetat auf die Blutgerinnung berichteten kürzlich Elsner, Broser und Bürgel[3].

---

[1] Steidle, H.: Handb. der exper. Pharmakol., III, T. 4, S. 2189. Berlin 1935.

[2] Kürten, H. F.: Zschr. Exp. Med. 99, S. 112 (1936).

[3] Elsner, H., W. Broser und E. Bürgel: Hoppe-Seyler's Zschr. f. d. ges. Physiol. 246, 244 (1937).

Die Autoren stellten die Grenzwirksamkeit verschiedener chemischer Verbindungen auf die Gerinnung von menschlichem Blut fest. Hierzu wurden U-förmige Kapillaren benutzt, die mit einer Blutprobe beschickt und dann im Wasserbad hin- und herbewegt wurden, bis ein Stocken der Bewegung der Blutsäule den Eintritt der Gerinnung ankündigte (vgl. Fischer[4]).

Der Blutprobe (3 Tropfen) wurde entweder destilliertes Wasser (2 Tropfen) oder eine Verdünnung der zu untersuchenden Substanz zugesetzt. Mit dieser Methode wurde gefunden, daß Neodymacetat und Praseodymacetat in der Verdünnung 1 : 50 000 die Gerinnung von menschlichem Blut gerade eben deutlich meßbar verzögern.

Da uns eine Reihe von Salzen seltener Erden zur Verfügung stand, schien es uns interessant, ebenfalls Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen und zu prüfen, ob und in welcher Weise auch andere seltene Erdmetalle auf die Blutgerinnungsgeschwindigkeit einen Einfluß ausüben.

Wir untersuchten zunächst in vitro in Anlehnung an die von Kürten ausgeführten Versuche den Einfluß von Neodymchlorid auf die Blutgerinnung.

Dabei verfuhren wir so, daß wir zu je 4 ccm Frischblut aus der Ohrvene von Kaninchen die Menge von 0,1, 0,2 und 1 ccm einer 0,5prozentigen $NdCl_3$-Lösung zusetzten. Zur Kontrolle versetzten wir außerdem noch 4 ccm Blut mit 0,5 ccm einer 0,1prozentigen Heparinlösung.

Es ergaben sich die in Tabelle 1 aufgezeichneten Ergebnisse (die normale Gerinnungszeit von Kaninchenblut beträgt bei 25° 4 bis 5 Minuten):

Tabelle 1.

zu 4 ccm Blut zuges. Menge einer 0,5prozentigen $NdCl_3$-Lösung	0,1 ccm (0,5 mg $NdCl_3$)	0,2 ccm (1 mg $NdCl_3$)	1 ccm (5 mg $NdCl_3$)	0,5 ccm Heparinlösung (0,1prozentig) (0,5 mg Hep.)
Gerinnungszeit . . .	6½ Min.	16 Min.	27 Min.	nach 24 Std. ungeronnen

Wie die gefundenen Werte erkennen lassen, übte das Neodymchlorid eine gerinnungshemmende Wirkung aus, die um so größer war, je mehr von der 0,5prozentigen Lösung dem Blut zugefügt wurde. Die Werte bleiben jedoch weit hinter den von Kürten angegebenen Zahlen zurück. Während nach Kürten 100 ccm menschliches Blut durch 5 mg Neodymchlorid ungerinnbar gemacht werden sollen, fanden wir bei derselben Menge Neodymchlorid und nur 4 ccm Blut eine Gerinnungszeit von 27 Minuten.

Bei den an Kaninchen in vivo durchgeführten Versuchen gelangten die Chloride von Lanthan, Cer, Praseodym, Neodym, Lanthan-

[4] Fischer, A.: Pflüg. Arch. 225, 737 (1930).

didym (ein Gemisch aus Lanthan, Praseodym und Neodym) und Thor zur Untersuchung. Außerdem wurden Neodymsulfat und Thornitrat in einigen Versuchen geprüft.

Die Bestimmung der Gerinnungsdauer führten wir nach dem von Rießer und Nagel[5] angegebenen Verfahren aus.

Diese Methode bedient sich eines Apparates folgender Konstruktion:

Ein Glasthermostat, dessen Wasserinhalt bei 25° gehalten wird, trägt auf seinen kurzen Seitenkanten beiderseits je ein zweimal rechtwinklig gebogenes Glasrohr, das durch eine einfache Vorrichtung drehbar und doch mit genügender Reibung gehalten wird. An ihren inneren, einander zugekehrten Enden, sind die Winkelrohre mit kurzen Gummimuffen versehen. Diese dienen dazu, eine etwa 10 cm lange Glaskapillare einzuschalten. Durch Drehung der Winkelrohre kann die Kapillare schnell ins Wasser versenkt und ebenso wieder herausgehoben werden. Am äußeren Ende trägt das eine Winkelrohr ebenfalls einen kurzen, mit einer Quetschklemme versehenen Gummischlauch. Das andere ist mit Hilfe eines langen Gummischlauches mit einem Gummiball verbunden. An einer Stelle ist die Schlauchverbindung durch ein gläsernes T-Stück unterbrochen, dessen abzweigender Ast wiederum einen kurzen Gummischlauch mit Quetschklemme trägt. Durch die beiden Klemmen kann also das ganze System geschlossen werden.

Ein Versuch spielt sich in der folgenden Weise ab:

In die Glaskapillare wird eine etwa 4 cm lange Blutsäule von dem zu untersuchenden Blut aufgesogen. Die Kapillare wird sodann zwischen die beiden Winkelrohre eingesetzt und durch deren Drehung in den Thermostaten versenkt. Die beiden Klemmen, die bis dahin offen waren, werden nun geschlossen. Auf den am Ende des langen Schlauches befindlichen Gummiball wird nun alle 30 Sekunden mit Hilfe eines Tasters ein Druck ausgeübt, der durch Arretierung des Tasters immer konstant ist. Dadurch bewegt sich das Blutsäulchen in der Kapillare und kehrt, sobald der Druck auf den Ball aufhört, wieder in die Ausgangsstelle zurück. Als Ende der Gerinnung notiert man den Zeitpunkt, an dem das Blutsäulchen unbewegbar wird.

Als Versuchstiere dienten uns Kaninchen männlichen und weiblichen Geschlechts mit einem Durchschnittsgewicht von 3 bis 4 kg. Beide Ohren der Tiere wurden vor Beginn des Versuchs glatt rasiert. Nachdem dann Gewicht und normale Gerinnungszeit festgestellt waren, stellten wir jedesmal die zur Injektion benötigte Lösung frisch her. Zu diesem Zweck wurden pro kg Tier 10 mg, 30 mg oder 50 mg des zu untersuchenden Salzes abgewogen und in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Die Lösungen von Thorchlorid und Thornitrat, die stark sauer reagierten, wurden durch Zusatz von Natronlauge auf einen P_H-Wert von über 6 gebracht. Die Lösungen der Chloride der übrigen seltenen Erden reagierten neutral und konnten ohne Zusatz injiziert werden.

[5] Rießer und Nagel: Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 179, S. 743.

Nachdem die Injektion in die Randvene eines Ohres erfolgt war, wurde jedesmal in Zeitabständen von 5 Minuten, 30 Minuten, 1, 2, 4 und 24 Stunden aus einer Vene des anderen Ohres Blut entnommen und dieses in der oben beschriebenen Weise auf seine Gerinnungsgeschwindigkeit untersucht. Das Blut wurde stets erst dann in die Kapillare aufgesogen, wenn es spontan und kräftig aus der Vene hervorquoll.

Die bei den Untersuchungen gefundenen Werte sind in Tabelle 2 angegeben. Zum großen Teil wurde die Richtigkeit der Befunde durch zwei oder mehrere Kontrollversuche geprüft.

Nach der Injektion von Neodymchlorid (50 mg/kg) war die Erhöhung der Gerinnungszeit bei den einzelnen Tieren sehr verschieden stark; Unterschiede von mehreren Stunden wurden beobachtet. In die Tabelle wurden nur die niedrigsten Werte aufgenommen.

Tabelle 2.

Es wurden pro kg Tier intravenös injiziert:	normale Gerinnungs-zeit:	Gerinnungszeit nach: 5 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.	24 Std.
10 mg $Nd_2(SO_4)_3$	4 Min.	6 Min.	7 Min.	7 Min.	6 Min.	4½ Min.	4 Min.
30 mg $Nd_2(SO_4)_3$	4½ Min.	9 Min.	16 Min.	19 Min.	17½ Min.	9 Min.	4½ Min.
50 mg $Nd_2(SO_4)_3$	4½ Min.	30 Min.	1½ *Std.*	7 *Std.*	5 *Std.*	2 *Std.*	6 Min.
10 mg $NdCl_3$	3½ Min.	4 Min.	6 Min.	8 Min.	6 Min.	5 Min.	4½ Min.
30 mg $NdCl_3$	4 Min.	8 Min.	9 Min.	12 Min.	7½ Min.	—	5½ Min.
50 mg $NdCl_3$	4½ Min.	30 Min.	—	2 *Std.*	—	—	5½ Min.
10 mg La-$DiCl_3$	4½ Min.	5 Min.	6 Min.	7½ Min.	7 Min.	5½ Min.	4½ Min.
30 mg La-$DiCl_3$	4 Min.	8 Min.	18 Min.	25 Min.	21 Min.	—	4½ Min.
50 mg La-$DiCl_3$	3½ Min.	9 Min.	25 Min.	55 Min.	—	—	4 Min.
10 mg $PrCl_3$	4½ Min.	4½ Min.	5 Min.	6½ Min.	5 Min.	—	4 Min.
30 mg $PrCl_3$	3 Min.	4 Min.	4½ Min.	4½ Min.	4½ Min.	4 Min.	2½ Min.
50 mg $PrCl_3$	4 Min.	17 Min.	22 Min.	30 Min.	30 Min.	11 Min.	4 Min.
10 mg $CeCl_3$	4 Min.	4 Min.	5 Min.	6½ Min.	6½ Min.	5 Min.	4½ Min.
30 mg $CeCl_3$	4½ Min.	7½ Min.	7½ Min.	12 Min.	10 Min.	—	4 Min.
50 mg $CeCl_3$	4 Min.	17 Min.	20 Min.	25 Min.	25 Min.	11 Min.	4 Min.
10 mg $LaCl_3$	3 Min.	4 Min.	5 Min.	5 Min.	5 Min.	4 Min.	4 Min.
30 mg $LaCl_3$	4½ Min.	7 Min.	7 Min.	10 Min.	8½ Min.	9 Min.	4 Min.
50 mg $LaCl_3$	4½ Min.	11½ Min.	18 Min.	20 Min.	11 Min.	6½ Min.	4½ Min.
10 mg $ThCl_4$	4 Min.	5½ Min.	6½ Min.	7 Min.	5½ Min.	5½ Min.	4½ Min.
30 mg $ThCl_4$	3½ Min.	5 Min.	5 Min.	6½ Min.	6 Min.	—	4½ Min.
50 mg $ThCl_4$	4 Min.	8 Min.	11 Min.	9 Min.	9 Min.	6 Min.	4½ Min.
30 mg $Th(NO_3)_4$	4½ Min.	7 Min.	7 Min.	8 Min.	9 Min.	6½ Min.	4½ Min.
50 mg $Th(NO_3)_4$	4½ Min.	11 Min.	11 Min.	14 Min.	10½ Min.	8 Min.	5 Min.

Aus den angestellten Untersuchungen ergibt sich somit folgendes:

Ein hemmender Einfluß auf die Blutgerinnung konnte bei sämtlichen untersuchten Salzen festgestellt werden. In der Stärke ihrer Wirkung zeigen die verschiedenen Erden jedoch teilweise erhebliche Unterschiede. Konnte durch Neodymsulfat eine Verlängerung der Gerinnungszeit bis zu mehreren Stunden erzielt werden, so überstiegen die Werte kaum das Doppelte der normalen Gerinnungsdauer bei den Thorsalzen. Praseodym, Lanthan und Cer übten einen annähernd gleich starken Einfluß aus, während Lanthandidym (wahrscheinlich infolge seines Gehaltes an Neodym) in seiner Wirkungsweise etwa in der Mitte zwischen den drei letztgenannten Erden und dem Neodym stand.

Bei allen Erden waren Mengen von 10 mg/kg Tier in jedem Falle nahezu wirkungslos. Erst wenn von den verschiedenen Salzen Mengen von 30 mg/kg injiziert worden waren, trat eine deutliche Wirkung auf die Gerinnungszeit des Blutes ein. Das Maximum der Wirkung war bei allen Salzen eine Stunde nach der intravenösen Injektion erreicht. Vier Stunden nach der Injektion trat stets die Gerinnung des Blutes schon wieder bedeutend schneller ein. In allen Versuchen war 24 Stunden nach der Injektion die Blutgerinnungszeit wieder völlig normal.

Unsere Untersuchungsergebnisse unterscheiden sich von denen, die Kürten angibt, somit in folgenden Punkten:

1. Kürten konnte nach Injektion von 20 bis 40 mg Neodymchlorid schon eine erhebliche Verzögerung der Blutgerinnung beobachten. Wir mußten jedoch mindestens die dreifache Menge injizieren, um eine ähnliche Wirkung zu erzielen.
2. Das Nachlassen des gerinnungshemmenden Einflusses der seltenen Erden erfolgt nach unseren Beobachtungen wesentlich schneller, als dies von Kürten angegeben wurde.
3. Nach Kürten soll Thornitrat eine annähernd gleiche Wirkung wie Neodymchlorid entfalten. Unsere Versuche ergaben jedoch einen sehr erheblichen Unterschied zwischen Thor- und Neodymsalzen.

Die Frage, auf welche Weise die Salze der seltenen Erden die Blutgerinnung zu verändern vermögen, ist vorerst schwer zu entscheiden.

Die Blutgerinnung erscheint als ein Vorgang von sehr verwickelter Natur, der in folgender Weise verlaufen soll[6]:

1. Bildung von Thrombin aus dem Thrombogen durch die Thrombokinase bei Gegenwart von Kalksalzen.
2. Bildung des Fibrins aus dem Fibrinogen durch das Thrombin.

Die Thrombokinase, ein ganz allgemeines Protoplasmaprodukt, findet sich in den Gewebssäften, aber auch in den Formbestandteilen des Blutes, besonders in den Thrombozyten. Diese sollen die Thrombokinase an die Blutflüssigkeit abgeben, wenn sie durch Berührung mit einem Fremdkörper dazu gereizt werden.

[6] Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie, S. 76 ff.

Jedenfalls spielen die Thrombozyten bei dem Gerinnungsvorgang eine große Rolle, und es ist bekannt, daß bei hochgradiger Verminderung der Blutplättchen das normale Plasma langsamer gerinnt.

In einer Reihe von Versuchen bestimmten wir bei Kaninchen wiederholt den Hämoglobingehalt, die Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl nach der intravenösen Injektion von Neodymchlorid oder von Neodymsulfat und verglichen die gefundenen Veränderungen mit den gleichzeitigen Veränderungen der Gerinnungszeit.

Die Bestimmung der Zahl der Thrombozyten erfolgte nach der von Jürgens ausgearbeiteten Methode. Die Fehlerbreite bei diesem Verfahren ist verhältnismäßig gering, da durch die Verwendung von Natrium citricum nur ein kleiner Prozentsatz der Thrombozyten zerstört wird.

Die in der Tabelle 3 verzeichneten Werte stellen jedesmal den Mittelwert von zwei durchgeführten Bestimmungen dar, die nur wenig voneinander abwichen.

Tabelle 3.

Nach:	Ger.-Z.	Hb.	Erythr. in Mill.	Leukoz.	Thromboz.
		$NdCl_3$ 50 mg/kg intravenös.			
0 Min.	4 Min.	67%	5,35	10 900	786 500
60 Min.	11 Std.	73%	5,10	9 600	108 350
		$Nd_2(SO_4)_3$ 50 mg/kg intravenös.			
0 Min.	4 Min.	70%	5,32	8 450	724 000
30 Min.	5 Std.	—	—	4 950	601 500
60 Min.	21 Std.	—	—	—	458 500
360 Min.	—	66%	4,55	10 500	—
21 Std.	6 Min.	—	—	—	—
		$Nd_2(SO_4)_3$ 50 mg/kg intravenös.			
0 Min.	—	77%	6,56	14 000	771 150
30 Min.	—	—	—	8 400	351 500
150 Min.	—	70%	4,47	13 950	372 500
		$Nd_2(SO_4)_3$ 50 mg/kg intravenös.			
0 Min.	4½ Min.	67%	4,70	7 900	1 021 000
30 Min.	6 Std.	—	—	—	—
60 Min.	5½ Std.	—	—	12 700	370 250
120 Min.	—	66%	4,30	12 800	643 500

Beim Vergleich der gefundenen Zahlen erkennt man, daß in der Tat eine deutliche Verminderung der Thrombozyten nach der Injektion von Neodymchlorid oder Neodymsulfat stattfindet. Die Werte waren ferner 60 Minuten nach der Injektion der Neodymsalze besonders niedrig, zu einer Zeit also, zu der auch die Gerinnung des Blutes am stärksten verzögert war.

Dieser Befund ist recht auffällig und spricht dafür, daß Neodym vielleicht auf dem Weg über die Verminderung der Thrombozyten die

Blutgerinnungszeit heraufsetzt. Weitere Untersuchungen müssen entscheiden, ob diese Vermutung zutrifft.

Der Hämoglobingehalt blieb nach der Injektion von Neodymchlorid oder von Neodymsulfat im großen und ganzen normal. Bei den Erythrozyten war eine geringe Abnahme, bei den Leukozyten nach anfänglicher Verminderung eine Zunahme zu verzeichnen, doch weichen die Ergebnisse nicht weit von der Norm ab.

In einigen Versuchen prüften wir, ob auch bei subkutaner oder peroraler Verabfolgung von Neodymsalzen eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit eintritt.

Wir wählten Neodymsalze zu dieser Prüfung, da diese sich vorher als am stärksten wirksam auf die Blutgerinnung erwiesen hatten.

Wir injizierten 50 mg Neodymchlorid pro kg Körpergewicht bei Kaninchen subkutan und prüften dann die Gerinnungszeit des Blutes in Zeitabständen von 30, 60, 120 und 240 Minuten.

Ein Einfluß des Neodyms war jedoch nicht festzustellen. Auch nach Steigerung der injizierten Mengen bis auf 150 mg/kg blieb die Blutgerinnungszeit normal.

Dasselbe ergab sich bei peroraler Applikation von Neodymchlorid.

Einem Kaninchen wurden durch Schlundsonde 15 ccm und später 30 ccm einer 5prozentigen $NdCl_3$-Lösung (750 mg und 1,5 g $NdCl_3$) in den Magen eingeführt. In keinem Falle trat danach eine verzögerte Blutgerinnung ein.

Es wurde ferner in einer weiteren Versuchsreihe an Kaninchen geprüft, ob die chronische Fütterung mit seltenen Erden einen Einfluß auf die Blutgerinnungszeit, auf den Hämoglobingehalt und auf die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen ausübt.

Einige derartige Untersuchungen über die Veränderungen der Blutzusammensetzung und des weißen Blutbildes bei Kaninchen liegen bereits vor von Ajazzi-Mancini (La)[7], Guidi (Nd)[8] und Niccolini (Pr, Sm)[9].

Danach nimmt die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt ab, der Färbeindex bleibt im großen und ganzen normal.

Es werden vereinzelt basophil granulierte Erythrozyten gefunden, weiterhin Erythroblasten und andere Vorstufen der roten Blutkörperchen, wodurch auf eine Beeinflussung des roten Knochenmarks geschlossen wurde. Ferner soll es nach vorübergehender Leukopenie zu einer Leukozytose kommen.

Grenet und Drouin[10] fanden nach längerer therapeutischer (intra-

---

[7] Ajazzi-Mancini, M.: Arch. di Fisiol. 25, 373 (1927). Zitiert nach H. Steidle[1] (vgl. S. 2204).

[8] Guidi, G.: Arch. internat. Pharmacodyn. 37, 336 ff. (1930). Zitiert nach H. Steidle[1] (vgl. S. 2204).

[9] Niccolini, P.: Arch. intern. Pharmacodyn. 37, 277 ff. (1930); 40, 271 ff. (1931). Zitiert nach H. Steidle[1] (vgl. S. 2204).

[10] Grenet, H., und H. Drouin: Zit. nach Steidle[1], S. 2194, Fußnote 3.

venöser) Anwendung der Sulfate von Lanthan, Neodym, Praseodym und Samarium beim Menschen eine Vermehrung der Erythrozyten und eine erhebliche Leukozytose.

Für unsere Untersuchungen wählten wir die Chloride von Lanthan, Praseodym, Cer, Thor, Lanthandidym und Neodym.

Die Untersuchungen wurden ausgeführt an 12 Kaninchen männlichen und weiblichen Geschlechts, deren Durchschnittsgewicht etwa 3 kg betrug. Vor Beginn der Versuche wurde bei sämtlichen Tieren eine umfassende Blutanalyse durchgeführt. Hierbei wurden bestimmt außer der Gerinnungszeit des Blutes der H_2O-Gehalt und der Hämoglobingehalt, ferner die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen; außerdem wurde eine Differentialzählung der weißen Blutelemente vorgenommen.

Vorher waren an Mäusen Toxicitätsbestimmungen derjenigen Salze, deren chronische Einwirkung geprüft werden sollte, ausgeführt worden.

$^1/_{20}$ der gefundenen letalen Dosis (bei einmaliger Gabe per os) wurde nun täglich, mit Ausnahme der Sonntage, in Form einer 5prozentigen Lösung mittels Schlundsonde in den Magen der Kaninchen eingeführt. Begonnen wurde die Fütterung am 2. April und beendet am 18. Mai. Innerhalb der Versuchszeit und am Schluß derselben wurden wie vor Versuchsbeginn Bestimmungen der verschiedenen Blutwerte vorgenommen.

Rein äußerlich war durch die Verfütterung der Salze keine wesentliche Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Tiere festzustellen. Die Freßlust der Kaninchen war lange Zeit unverändert. Erst gegen Ende der Versuchszeit machte sich darin eine geringe Verschlechterung bemerkbar. So war auch beim Abschluß der Versuche das Gewicht sämtlicher Tiere etwas vermindert.

Tabelle 4 gibt die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe wieder und zeigt, in welcher Weise die genannten Salze der seltenen Erden bei chronischer peroraler Zufuhr auf die untersuchten Blutwerte einwirken.

Auf die Gerinnungszeit des Blutes hatte die chronische perorale Zufuhr der seltenen Erden keinen Einfluß. Vor wie nach dem Versuch lagen die Werte um die normale Zeit von 4 Minuten.

Der Hämoglobingehalt war hingegen zum Teil deutlich beeinflußt. Ein Anstieg war bei den mit Lanthan, Praseodym und Thor gefütterten Tieren zu verzeichnen, eine Verminderung dagegen trat ein nach Verabfolgung von Cer, Lanthandidym und Neodym. Auffällig sind besonders die bei Thorchlorid- und Cerchlorid-Verfütterung gefundenen Werte. Während bei den Tieren, die Thorchlorid erhalten hatten, eine Erhöhung des Hämoglobingehalts um 18% festzustellen war, sank der Hämoglobingehalt bei den mit Cerchlorid gefütterten Tieren um 19%.

Der Einfluß der seltenen Erden auf die Zahl der Erythrozyten war sehr gering. Die zu den einzelnen Versuchszeiten gefundenen Werte variieren so wenig voneinander, daß man praktisch von einer Wirkungslosigkeit in dieser Richtung sprechen kann.

Tabelle 4.

Kan. Nr.	behandelt mit	Datum	Gew. in kg	H_2O-Geh. in %	Ger.-Z. in Min.	Hb. in %	Erythr. in Mill.
1	$LaCl_3$ 0,175 g/kg	24. III.	3,05	81,2	4½	71	5,1
		21. IV.	2,78	83,0	4½	63	4,7
		12. V.	2,69	82,4	4	75	5,1
2	$LaCl_3$ 0,175 g/kg	24. III.	2,54	83,6	4½	60	4,9
		21. IV.	2,56	83,5	4½	62	5,2
		18. V.	2,23	82,1	3½	70	4,75
3	$PrCl_3$ 0,125 g/kg	24. III.	2,48	82,2	4½	75	5,75
		21. IV.	2,47	82,0	4½	76	6,15
		18. V.	2,45	80,0	4	85	6,3
4	$PrCl_3$ 0,125 g/kg	24. III.	3,44	81,1	4½	71	6,15
		21. IV.	3,28	82,7	4	77	6,75
		18. V.	2,94	81,9	4	73	5,53
6	$CeCl_3$ 0,200 g/kg	24. III.	3,45	81,2	3½	90	4,95
		21. IV.	3,34	82,2	4½	79	6,3
		18. V.	3,01	81,0	3½	71	5,9
8	$ThCl_4$ 0,200 g/kg	24. III.	3,25	82,5	4	70	5,6
		21. IV.	3,07	82,0	3½	82	5,03
		18. V.	2,87	80,4	—	88	6,25
9	La-$DiCl_3$ 0,175 g/kg	24. III.	2,20	83,0	4	84	7,6
		21. IV.	2,42	82,7	4½	68	6,1
		18. V.	2,30	83,0	3½	80	5,6
11	$NdCl_3$ 0,200 g/kg	13. IV.	2,65	—	4	75	5,6
		21. IV.	2,51	82,3	4	67	4,9
		18. V.	2,04	—	3½	71	5,5

Blutanalyse: Verteilung der Leukozyten in %							
Leukoz.	Basoph.	Eosin.	Jgdl.	Stabk.	N.-Segm.	Lymph.	Monoz.
9 200	4	—	—	—	16	76	4
11 000	1,5	1	—	1	38	55	3,5
9 800	3	4	—	4	25	60	4
10 800	14	1	—	2	28	51	4
7 800	1,5	3	—	2,5	49,5	42,5	1
11 400	9	1	—	6	56	26	2
8 100	12	2	—	2	36	47	1
11 000	1	2	—	2	46,5	45,5	3
11 000	9	1	—	6	56	26	2
6 100	4	1	—	1	25	66	3
6 100	2	1	—	1	44	52	—
10 200	1	1	—	4	63	27	4
9 000	9	1	—	2	46	38	4
9 900	2	—	—	2	47	48	1
14 000	6	2	—	2	64	24	2
7 400	5	—	—	—	21	68	6
11 100	5,5	—	1,5	2,5	35	52,5	3
10 900	2	1	—	1	31	62	3
9 100	5	1	—	—	40	52	2
8 300	5	2	—	1	29	62	1
13 000	4	1,5	—	4	47,5	40	3
10 500	—	4	—	4	50	39	3
11 800	0,5	—	—	4,5	37,5	49,5	8
14 400	0,5	—	—	6	61	27,5	5

Hinsichtlich der Gesamtzahl der Leukozyten war eine geringe Erhöhung feststellbar, und zwar bei allen Erden. Der größte Anstieg war bei den mit Cerchlorid gefütterten Kaninchen zu verzeichnen. Von 9000 Leukozyten zu Versuchsbeginn stieg die Zahl auf 14 000 zum Schluß des Versuches.

Das Differentialbild der weißen Blutzellen zeigte bei allen Versuchstieren eine deutliche Vermehrung der segmentkernigen Neutrophilen. Die Zahl der Lymphozyten war gleichzeitig vermindert.

Der Wassergehalt des Blutes wurde durch die chronische Fütterung mit seltenen Erden nicht verändert.

Zusammenfassend muß jedoch gesagt werden, daß keine sehr erheblichen Veränderungen des Blutes durch die chronische Fütterung mit den genannten Salzen hervorgerufen wurden. Das Versuchsergebnis spricht dafür, daß die verschiedenen seltenen Erden per os nur sehr schwach wirksam sind.

ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurde der Einfluß der Chloride, zum Teil auch der Sulfate und Nitrate, von Lanthan, Cer, Praseodym, Neodym, Lanthandidym und Thor auf die Blutgerinnung untersucht.

Alle untersuchten Verbindungen bewirkten bei Kaninchen, intravenös injiziert, eine z. T. sehr erhebliche und mehrere Stunden anhaltende Verlängerung der Gerinnungszeit.

Das Maximum der Wirkung wurde zumeist etwa eine Stunde nach der Injektion gefunden.

Bei subkutaner oder peroraler Verabfolgung der genannten Verbindungen konnte ein deutlicher Einfluß auf die Gerinnungszeit nicht festgestellt werden.

Die Wirkung der genannten Verbindungen, intravenös injiziert, auf Hämoglobingehalt, Erythrozyten- und Leukozytenzahl erwies sich als unbeträchtlich. Die Zahl der Thrombozyten nahm in einigen Versuchen nach der intravenösen Injektion von Neodymchlorid oder von Neodymsulfat stark ab.

Bei täglicher peroraler Verabfolgung kleiner Dosen der Chloride von Lanthan, Praseodym, Cer, Thor und Lanthandidym bei Kaninchen konnte während einer Versuchsdauer von 1½ bis 2 Monaten kein Einfluß auf die Gerinnungszeit des Blutes erzielt werden. Der Wassergehalt des Blutes blieb ebenfalls unverändert; Hämoglobingehalt, Erythrozyten- und Leukozytenzahl sowie das Differentialbild der weißen Blutkörperchen wiesen nur unerhebliche Veränderungen auf.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozent Dr. H. A. Oelkers für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF.

Am 27. April 1913 wurde ich in Ottweiler (Saargebiet) geboren. Nachdem meine Eltern nach Celle übergesiedelt waren, besuchte ich dort von Ostern 1923 bis Ostern 1932 das humanistische Gymnasium Ernestinum, das ich mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich dem Studium der Zahnheilkunde zu widmen. Zu diesem Zweck studierte ich in Hamburg, wo ich 1934 das Physikum und im November 1936 das Staatsexamen bestand.

Friedrich Urbach.